

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-255681

(43) 公開日 平成9年(1997)9月30日

| (51) Int.Cl. <sup>6</sup> | 識別記号  | 庁内整理番号 | F I            | 技術表示箇所 |
|---------------------------|-------|--------|----------------|--------|
| C 0 7 D 487/04            | 1 4 7 |        | C 0 7 D 487/04 | 1 4 7  |
| A 6 1 K 31/53             | ADU   |        | A 6 1 K 31/53  | ADU    |

審査請求 未請求 請求項の数2 O L (全 6 頁)

|           |                 |          |   |
|-----------|-----------------|----------|---|
| (21) 出願番号 | 特願平8-67814      | (71) 出願人 | 000002819<br>大正製薬株式会社<br>東京都豊島区高田3丁目24番1号 |
| (22) 出願日  | 平成8年(1996)3月25日 | (72) 発明者 | 永松 朝文<br>岡山県岡山市津島中1丁目3番1-301              |
|           |                 | (72) 発明者 | 山岸 武弘<br>東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内       |
|           |                 | (72) 発明者 | 米田 文郎<br>大阪府高槻市高見台16-15                   |
|           |                 | (74) 代理人 | 弁理士 北川 富造                                 |

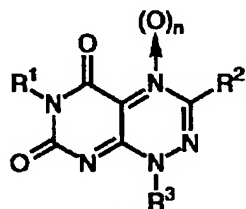
(54) 【発明の名称】 抗腫瘍剤

(57) 【要約】

【目的】 優れた抗腫瘍剤を提供する。

【構成】 式

【化1】



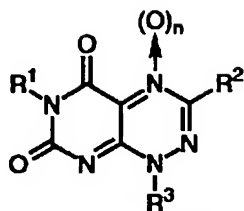
〔式中、 $R^1$ はフェニル基または低級アルキル基を示し、 $R^2$ は「低級アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、メチレンジオキシ基及び式  $-NR^4$  ( $R^5$  (式中、 $R^4$ 及び $R^5$ はそれぞれ水素原子もしくは低級アルキル基を示す。)) で表される基」からなる群より選ばれる基の1つまたは2つで置換されていてもよいフェニル基または2-フェニルエチル基を示し、 $R^3$ は低級アルキル基またはシクロアルキル基を示し、 $n$ は0または1を示す。〕で表される7-アザプテリジン誘導体を有効成分とする抗腫瘍剤。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式

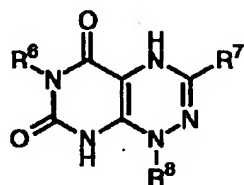
【化1】



【式中、R<sup>1</sup>はフェニル基または低級アルキル基を示し、R<sup>2</sup>は「低級アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、メチレンジオキシ基及び式  $-NR^4R^5$  (式中、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>はそれぞれ水素原子もしくは低級アルキル基を示す。) で表される基」からなる群より選ばれる基の1つまたは2つで置換されていてもよいフェニル基または2-フェニルエチル基を示し、R<sup>3</sup>は低級アルキル基またはシクロアルキル基を示し、nは0または1を示す。】で表される7-アザブテリジン誘導体を有効成分とする抗腫瘍剤。

【請求項2】 式

【化2】



【式中、R<sup>6</sup>は低級アルキル基を示し、R<sup>7</sup>は低級アルキル基または「メチレンジオキシ基もしくは式  $-NR^9R^{10}$  (式中、R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>はそれぞれ水素原子もしくは低級アルキル基を示す。) で表される基」で置換されていてもよいフェニル基を示し、R<sup>8</sup>は低級アルキル基を示す。】で表される7-アザブテリジン誘導体を有効成分とする抗腫瘍剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、7-アザブテリジン誘導体を有効成分とする抗腫瘍剤に関する。

【0002】

【従来の技術】本発明の化合物の多くは、特開平7-41479号公報、Chem. Pharm. Bull., 23巻, 9号, 2001~2009ページ (1975年)、J. C. S. Perkin I, 713ページ (1976年)、Chem. Pharm. Bull., 41巻, 2号, 362~368ページ (1993年) またはSynthesis, No.3, 177~179ページ (1975年) のいずれかの文献により公知の化合物であるが、その抗腫瘍作用は知られていない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、優れた抗腫瘍剤を提供することにある。

【0004】

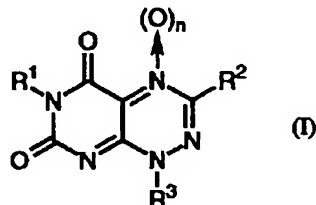
2

【課題を解決するための手段】本発明者らは前記課題の達成のために鋭意研究を進めた結果、ある種の7-アザブテリジン誘導体が優れた抗腫瘍作用を有することを見だし、本発明を完成した。

【0005】すなわち、本発明は、式

【0006】

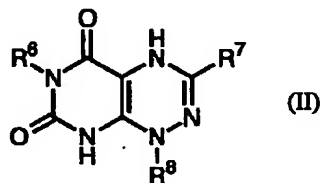
【化3】



【0007】【式中、R<sup>1</sup>はフェニル基または低級アルキル基を示し、R<sup>2</sup>は「低級アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、メチレンジオキシ基及び式  $-NR^4R^5$  (式中、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>はそれぞれ水素原子もしくは低級アルキル基を示す。) で表される基」からなる群より選ばれる基の1つまたは2つで置換されていてもよいフェニル基または2-フェニルエチル基を示し、R<sup>3</sup>は低級アルキル基またはシクロアルキル基を示し、nは0または1を示す。】で表される7-アザブテリジン誘導体を有効成分とする抗腫瘍剤であり、また本発明は、式

【0008】

【化4】



【0009】【式中、R<sup>6</sup>は低級アルキル基を示し、R<sup>7</sup>は低級アルキル基または「メチレンジオキシ基もしくは式  $-NR^9R^{10}$  (式中、R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>はそれぞれ水素原子もしくは低級アルキル基を示す。) で表される基」で置換されていてもよいフェニル基を示し、R<sup>8</sup>は低級アルキル基を示す。】で表される7-アザブテリジン誘導体を有効成分とする抗腫瘍剤である。

【0010】本発明において、低級アルキル基とは、炭素原子数1~4個の直鎖状または分枝鎖状のものであり、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基などである。

【0011】また、低級アルコキシ基とは炭素原子数1~4個の直鎖状または分枝鎖状のものであり、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などである。シクロアルキル基とは、シクロペンチル基、シクロヘキシル基またはシクロヘプチル基である。ハロゲン原子とは、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子であ

る。

【0012】本発明の抗腫瘍剤の有効成分となる化合物は、前記公知文献に記載の方法に従って、あるいは前記公知文献に記載の方法と同様にして容易に製造することができる。また、式(II)の化合物は、トキソフラビン類をsodium dithioniteと反応することにより得ることができる。

【0013】本発明に係る化合物は常法により錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、注射剤などの製剤として経口投与または非経口投与する。上記製剤の製造においては、常用の担体、例えば賦形剤（例えば結晶セルロース、デンプン、乳糖、マンニトールなど）、結合剤（例えばヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど）、滑沢剤（例えばステアリン酸マグネシウム、タルクなど）などを用いる。本発明の抗腫瘍剤の投与量は、患者の症状、年齢、性別、治療の目的などにより異なるが、通常成人で1~1000mgである。

#### 【0014】

【実験例】以下、実験例を挙げて、本発明の抗腫瘍剤の効果を更に詳細に説明する。

#### 製造例1

3-(2-ヒドロキシフェニル)-1, 6-ジメチルピリミド[5, 4-e]-1, 2, 4-トリアジン-5, 7(1H, 6H)-ジオン[式(I)においてR<sup>1</sup>がメチル基、R<sup>2</sup>が2-ヒドロキシフェニル基、R<sup>3</sup>がメチル基でnが0である化合物、以下化合物1]及び3-(2-ヒドロキシフェニル)-1, 6-ジメチルピリミド[5, 4-e]-1, 2, 4-トリアジン-5, 7(1H, 6H)-ジオン 4-オキサイド[式(I)においてR<sup>1</sup>がメチル基、R<sup>2</sup>が2-ヒドロキシフェニル基、R<sup>3</sup>がメチル基でnが1である化合物、以下化合物2]の製造

(1) 3-メチル-6-(1-メチルヒドラジノ)ウラシル(20mmol)をドライエタノール(100ml)に溶解し、2-ヒドロキシベンズアルデヒド(40mmol)を加え室温で2時間攪拌した。反応終了後、生成した固体を濾取し、ドライエタノールで再結晶して6-[2-(2-ヒドロキシベンジリデン)-1-メチルヒドラジノ]-3-メチルウラシル(4.83g)を無色針状結晶として得た。

m. p. 253~255℃。

【0015】(2)(1)で得た化合物(15mmol)を酢酸(50ml)に懸濁し、5~7℃に冷却後、sodium nitrite(3.1g, 45mmol)を少量ずつ加えた。添加後、更に室温で6時間攪拌した。反応終了後、生成した固体を濾取し、水洗、乾燥した。母液にジエチルエーテル(100ml)を加えると、更に結晶が析出した。これを濾取し、水洗、乾燥したこの第二結晶と第一結晶とを合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ベンゼン:エチルアセテート=9:1)で2種類の成分を分離精製し、40%ジオキサン水溶液よりそれぞれを再結晶して標記2種の化合物を得た。

化合物1[m. p. 200~202℃(オレンジ色針状結晶)]

化合物2[m. p. 194~196℃(黄色針状結晶)]。

#### 【0016】製造例2

#### 式(II)の化合物の製造

トキソフラビン類(5mmol)をsodium dithionite(2.6g, 15mmol)の水溶液(30ml)に加え、室温で10分間攪拌した。反応終了後、析出結晶を濾取し、水洗後デシケーター内で減圧乾燥することにより標記化合物を得た。製造した化合物の融点を表4に示す。

#### 【0017】実験例

平底の96穴プレートの各穴に継代培養したHT1080細胞2×10<sup>3</sup>個/100μlの細胞浮遊液(10%牛胎児血清添加MEM培地に浮遊)を添加し、24時間培養した。これに、ジメチルスルホキシドに溶解し、培地で希釈した検体[本発明化合物液100μl(ジメチルスルホキシド最終濃度0.5%)]を添加し、さらに72時間培養した。培養後、MTT[3-(4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2, 5-ジフェニルテトラゾリウム プロミド](発色試薬)を添加し、さらに4時間培養した。培養終了後、培地を除き、細胞を150μlのジメチルスルホキシドに溶解して、540nmの吸光度を測定した。コントロール群の吸光度に対する検体処理群の吸光度の比を求め、50%増殖阻害濃度(IC<sub>50</sub>値)を計算した。本発明に係る代表的化合物の実験結果を表1~表4に示した。

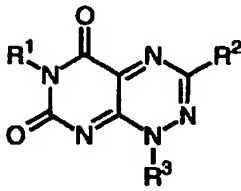
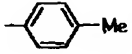
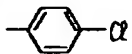
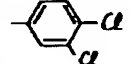
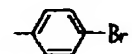


#### 【0018】

【表1】

20

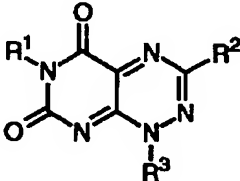
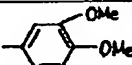
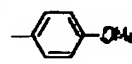
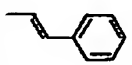
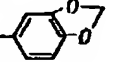
30

40

|  |   |   |                           |
|---|---|---|---------------------------|
| R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup>  | IC <sub>50</sub> 値(μg/ml) |
| Ph  |  | Me  | 0.66                      |
| Ph  |  | Me  | 0.76                      |
| Ph  |  | Me  | 2.45                      |
| Ph  |  | Me  | 1.71                      |
| Me  |  | Me  | 0.21                      |
| Me  | Ph  | Me  | 0.59                      |
| Me  | Ph  | Pr  | 0.44                      |
| Me  | Ph  | Bu  | 0.98                      |
| Me  | Ph  |  | 0.36                      |

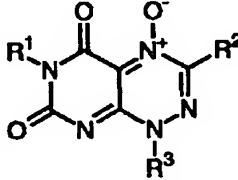
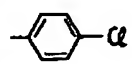
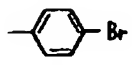
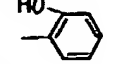
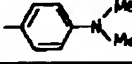

【0019】

\* \* 【表2】

|  |   |                |                           |
|---|---|----------------|---------------------------|
| R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup> | IC <sub>50</sub> 値(μg/ml) |
| Me  |  | Me             | 0.29                      |
| Me  |  | Me             | 0.28                      |
| Me  |  | Me             | 0.50                      |
| Me  |  | Me             | 0.44                      |

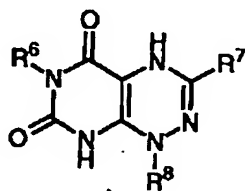
【0020】

\* \* 【表3】

|  |   |                |                           |
|--|---|----------------|---------------------------|
| R <sup>1</sup>   | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup> | IC <sub>50</sub> 値(μg/ml) |
| Ph   | Ph  | Me             | 0.91                      |
| Ph   |  | Me             | 1.28                      |
| Ph   |  | Me             | 2.01                      |
| Me   |  | Me             | 0.28                      |
| Me   | Ph  | Me             | 0.63                      |
| Me   |  | Me             | 0.77                      |
| Me   |  | Me             | 0.55                      |

【0021】

※ ※ 【表4】



| R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> | IC <sub>50</sub> 値(μg/ml) | m. p. (°C)  |
|----------------|----------------|----------------|---------------------------|-------------|
| Me             | Ph             | Me             | 1. 2 0                    | >219(dec. ) |
| Me             | Me             | Me             | 0. 4 4                    | >175(dec. ) |
| Me             |                | Me             | 0. 6 5                    | >275(dec. ) |
| Me             |                | Me             | 0. 5 2                    | >250(dec. ) |